

Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. Main

Direktor: Prof. Dr. med. F. Hoff

Über den Nachweis von Tuberkelbakterien  
aus Liquor und Pleurapunktat durch  
mikroskopische und kulturelle Verfahren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Wolfgang Reiche

aus Heringen/Werra

Frankfurt/M. 1964



Aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. Main

Direktor: Prof. Dr. med. F. Hoff

# Über den Nachweis von Tuberkelbakterien aus Liquor und Pleurapunktat durch mikroskopische und kulturelle Verfahren

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johann Wolfgang Goethe-Universität zu Frankfurt am Main

vorgelegt von

Wolfgang Reiche

aus Heringen/Werra

Frankfurt/M. 1964

Dekan: Prof. Dr. med. Frick

Referent: Prof. Dr. med. Christ

Korreferent: Prof. Dr. med. Schoop

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Dezember 1964



Digitized by the Internet Archive  
in 2026



[https://archive.org/details/IA41546413\\_0009](https://archive.org/details/IA41546413_0009)

Gliederung:

|      |                                                                                                                                                                                 |          |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| I.   | Einleitung und Abgrenzung des Themas                                                                                                                                            | Seite 3  |
| II.  | Die Entwicklung der Nährböden zur Tuberkelbakterienkultur                                                                                                                       | Seite 5  |
| III. | Die einzelnen Methoden zum kulturellen Nachweis der Tuberkelbakterien aus Liquor und Pleurapunktat                                                                              | Seite 11 |
| IV.  | Die eigene Methode der Tuberkelbakterienkultur aus Liquor und Pleurapunktat                                                                                                     | Seite 14 |
| V.   | Die Ergebnisse der Tuberkelbakterienkultur bei der tuberkulösen Meningitis nach den Literaturmitteilungen                                                                       | Seite 17 |
| VI.  | Die Ergebnisse der Tuberkelbakterienkultur bei der klinisch diagnostizierten tuberkulösen Pleuritis exsudativa und dem tuberkulösen Pleuraempyem nach den Literaturmitteilungen | Seite 20 |
| VII. | Die eigenen Ergebnisse der Tuberkelbakterienkultur aus Liquor bei 53 an einer tuberkulösen Meningitis erkrankten Patienten                                                      | Seite 26 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                      |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| VIII. Die eigenen Ergebnisse der Tuberkel-<br>bakterienkultur aus Pleurapunktat bei<br>126 Patienten, die an einer klinisch<br>diagnostizierten tuberkulösen Pleuritis<br>exsudativa erkrankt waren, und bei 9<br>Patienten mit einem tuberkulösen Pleura-<br>empyem | Seite 33 |
| IX. Zusammenfassung                                                                                                                                                                                                                                                  | Seite 39 |
| X. Literatur                                                                                                                                                                                                                                                         | Seite 41 |

## I. Einleitung und Abgrenzung des Themas

Die Isolierung lebender Tuberkelbakterien hat seit Einführung der Tuberkulostatika eine große praktische Bedeutung für die Anwendung der einzelnen Tuberkulostatika und damit für den Erfolg der Therapie bei den Patienten erlangt, und zwar aus zwei Gründen:

Einmal ist die Entscheidung der Frage, ob bei einem Patienten eine aktive Tuberkulose vorliegt oder nicht, die grundlegende Voraussetzung für die therapeutische Anwendung der Tuberkulostatika im Einzelfall. Diese Frage kann eindeutig nur beantwortet werden durch den Nachweis lebender Bakterien, die nach ihrem kulturellen Verhalten als pathogene oder apathogene Mykobakterien identifiziert werden können; die Frage ist jedoch allein nach dem mikroskopischen Aussehen abgetöteter, lediglich färbereich nachgewiesener Bakterien nicht zu beantworten (Lit. bei MEISSNER).

Außerdem ist eine erfolgversprechende Behandlung der Tuberkulose bei dem einzelnen Patienten, aber auch ganz allgemein, auf die Dauer nur dann möglich, wenn die Empfindlichkeit der Tuberkelbakterien gegen die angewandten Tuberkulostatika laufend kontrolliert werden kann (Lit. bei GRUMBACH); solche Empfindlichkeitsprüfungen lassen sich ebenfalls nur an lebenden Bakterien durchführen.

Der Nachweis lebender Tuberkelbakterien als grundlegende Voraussetzung für eine erfolgversprechende Behandlung mit Tuberkulostatika hat heute eine besondere Bedeutung bei der früher praktisch ausnahmslos tödlich verlaufenden tuberkulösen Meningitis, weil die tuberkulöse Meningitis heute unter kombinierter tuberkulostatischer Behandlung bei vielen Patienten ohne zurückbleibende Schäden geheilt werden kann (Lit. bei MOESCHLIN u. bei LORBER u. bei WEISS u. Mitarb.). Die Ent-

scheidung der Frage, ob eine "idiopathische" Pleuritis exsudativa durch Tuberkelbakterien verursacht wird oder nicht, ist allein nach klinischen Kriterien im akuten Stadium der Erkrankung oft nicht möglich (Lit. bei JACCARD). Die Spätprognose der Pleuritis exsudativa, die früher durch nachfolgende Pleuraschwarten mit Ausbildung von Bronchiektasien und vor allem durch die Entwicklung einer nachfolgenden Organtuberkulose, bei bis zu 50 % der Patienten getrübt war (Lit. bei JACCARD), ist heute durch eine kombinierte Behandlung mit Tuberkulostatika und Cortisonpräparaten erheblich günstiger (Lit. bei CECIL u. LOEB u. bei MEYER u. MOESCHLIN).

Aus den genannten Gründen besteht in der Klinik ein praktisches Interesse an einem einfachen, aber doch zuverlässigen Kulturverfahren zum Nachweis lebender Tuberkelbakterien aus Liquor und Pleurapunktat.

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Methode der Direktverimpfung von Liquor und Pleurapunktat auf Nährböden zum kulturellen Nachweis von Tuberkelbakterien bei insgesamt 53 an einer tuberkulösen Meningitis erkrankten Patienten, aus dem Pleurapunktat bei insgesamt 126 Patienten mit einer nach klinischen Kriterien diagnostizierten tuberkulösen Pleuritis exsudativa und bei 9 Patienten mit einem tuberkulösen Pleuraempyem. Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen werden den in der Literatur mitgeteilten Befunden gegenüber gestellt. Die genannten Patienten wurden an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main in den Jahren 1950 bis 1961 behandelt.

## II. Die Entwicklung der Nährböden zur Tuberkelbakterienkultur

Im folgenden Abschnitt wird die Entwicklung der Nährböden zur Tuberkelbakterienkultur kurz dargestellt (zusammenfass. Darst. bei WILLIS u. CUMMINGS u. bei JENSEN u. bei SUTER u. BLOCH).

Am 24.3.1882 gab Robert KOCH die Entdeckung der Tuberkelbazillen, ihre Reinzüchtung auf erstarrtem Rinderserum und die tierexperimentelle Übertragung der Tuberkulose mit dieser Reinkultur bekannt. Robert KOCH nannte die Erreger der Tuberkulose Tuberkelbazillen; nach den heutigen Nomenklaturregeln werden sie als Tuberkelbakterien (Tb.) bezeichnet, wodurch zum Ausdruck gebracht werden soll, daß sie keine Sporen bilden. Etwa bis zum Jahre 1910 wurden die meisten, auch heute noch gebräuchlichen Nährböden, entwickelt (Kartoffelnährboden nach PAWLOWSKI, 1888; Eiernährboden nach DORSET, 1902; flüssiges Eigelb in Glycerinbouillon nach LUBENAU, 1907, mit einer Weiterentwicklung zu einem flüssigen Eigelbnährboden durch BESREDKA, 1921). 1887 fanden NOCARD und ROUX die wachstumsfördernde Wirkung eines Zusatzes von 3 % Glycerin auf einem Agar-Nährboden, der aber, wie sich später herausstellte, vor allem das Wachstum humaner Tb., nicht aber das Wachstum boviner Tb., förderte. Serum, Plasma, Serumalbumin oder Fraktionen von Serumalbumin allein, Eier (Vollei oder Eigelb allein), Kartoffelmehl und Glycerin in verschiedenen Kombinationen sind die Nährstoffe in praktisch allen, heute in der klinischen Routinediagnostik benutzten Nährböden, wobei sich die Eiernährböden besonders zur Erstisolierung der Tb. aus Untersuchungsmaterial eignen (GRUMBACH, SUTER u. BLOCH). Der Zusatz von Serum, Plasma oder Albumin wirkt dabei wachstumsfördernd anscheinend weniger durch Bereitstellung besonderer Wuchsstoffe für die Bakterien, als durch eine Adsorption und damit Entgiftung verschiedener wachstumshemmender Substanzen in den Nährbodenbestandteilen, auch im Agar und den benutzten

Glasgefäßen, z. B. benetzender Spülmittel (Lit. bei GRUMBACH). Ob in Volleiern, im Eigelb oder im Kartoffelmehl besondere, vielleicht für den Stoffwechsel der Tb. notwendige Wuchsstoffe enthalten sind, ist bis jetzt trotz eingehender Untersuchungen dieser Frage nicht bekannt (GRUMBACH). Die Fähigkeit der Tb., ihre eigene Leibessubstanz aufzubauen, ist offenbar sehr vielseitig, denn es genügen zum Wachstum Dextrose oder Glycerin als Kohlenstoffquelle, Asparagin und Ammoniumsalze als Stickstoffquelle, daneben die für das Wachstum aller Bakterien notwendigen Phosphate und  $\text{CaCl}_2$  und einige Schwermetallsalze (Lit. bei GRUMBACH). Für das Angehen von Tb.-Kulturen ist vor allem eine feuchte Atmosphäre mit reichlich Kondenswasser in den Kulturgefäßen erforderlich.

Synthetische, in ihren Bestandteilen genau definierte Nährböden wurden vor allem für die experimentelle Tuberkuloseforschung entwickelt. Insbesondere waren für die Gewinnung von Tuberkulin Nährböden erforderlich, die keine andersartigen Antigene enthalten als die von Tb. LOCKEMANN führte 1919 eine synthetische Nährlösung ein, die Monokaliumphosphat, Magnesiumsulfat, Magnesiumzitrat, Asparagin und Glycerin enthielt. Diese synthetischen, meist flüssigen Nährböden werden auch heute noch vorwiegend im Laboratorium und weniger in der klinischen Praxis benutzt (Nährlösung nach LONG; Tween-Albumin-Nährboden, der flüssige Ölsäurenährboden nach DUBOS u. MIDDLEBROOK). Unter einem Zusatz bestimmter oberflächenaktiver Stoffe wachsen die Tb. in den synthetischen flüssigen Nährböden dispers, d. h. sie bilden ein Sediment, das sich vom Boden des Kulturgefäßes leicht aufschütteln läßt, während sie ohne Zusatz solcher Stoffe granulär wachsen, d. h. in zusammenhängenden Kügelchen, die sich durch Aufschütteln nicht zerteilen, nicht dispergieren lassen. Die besten Resultate wurden nach den Untersuchungen von DUBOS u. MIDDLEBROOK über die oberflächenaktiven Stoffe mit Tween 80, einem Ölsäureester, erzielt.

Das disperse Wachstum der Tb. in dem Tween-Albumin-Nährboden dieser Autoren ergibt wesentliche Vorteile für Laboratoriumsarbeiten, weil aus einer solchen dispers gewachsenen Tb.-Kultur gleiche, und auch reproduzierbare Mengen von Tb. zur Beimpfung im Tierversuch und in der Kultur abgemessen werden können, was früher bei granulärem Wachstum der Bakterien kaum, und dann nur mit umständlichem Zerreiben der granulären Kolo-nien möglich war. Tween 80 enthält Ölsäure, die in niedrigen Konzentrationen das Wachstum der Tb. fördert. Der Ölsäure-Alb-umin-Agar-Nährboden nach DUBOS u. MIDDLEBROOK wird neben den Eiernährböden auch zur Erstisolierung der Tb. in der klini-schen Praxis benutzt. Eine Kombination des Ölsäure-Albumin-Agar-Nährbodens mit einem Kartoffel-Eier-Nährboden für die Routinediagnostik stellt der Nährboden von WAŚILIEW u. JOHNSON (1951) dar.

Zur Homogenisierung des Untersuchungsmaterials und zur Abtö-tung andersartiger, rasch wachsender Bakterien, welche in der Kultur die nur langsam proliferierenden Tb. überwuchern kön-nen, werden unter weitgehender Schonung der säurefesten Tb. Säuren und Laugen benutzt. 1924 behandelten LÖWENSTEIN u. SUMIYOSHI erstmals Sputum mit Schwefelsäure vor der Verimpfung des Materials auf Nährböden. Nachuntersuchungen von PESCH u. SIEMCHOWITZ bestätigten die Brauchbarkeit der Methode. PETROFF (1915) versuchte das Wachstum von Begleitkeimen zu verhindern, indem er der Lubenauschen Glycerin-Eibouillon Gentianaviolett zusetzte, und PETRAGNANI (1926) löste das Problem der Verun-reinigung der Nährböden durch einen Zusatz von Malachitgrün zu seinem Kartoffel-Ei-Nährboden. Ähnlich verfuhr LÖWENSTEIN, dessen Nährboden die Kombination der Medien von LUBENAU und LOCKEMANN darstellt, der Kongorot zufügte, um das Überwuchern durch Verunreinigungen zu hemmen.

HOHN verbesserte seit 1926 den Lubenauschen Nährboden, bis er 1940 unter dem Namen "Substrat 4" (Hohn 4) einen sehr guten

Nährboden beschrieb, der aus dem Lubenauschen Nährboden unter Zusatz von Hämatin, Malachitgrün und der modifizierten LOCKEMANN-Lösung bestand. KIRCHNER gab 1932 drei flüssige Kulturmedien an, die alle drei die LOCKEMANN-Lösung als Ausgangsprodukt hatten:

1. "Sy-Ser" ist synthetischer LOCKEMANN-Nährboden mit 10 % Serum versetzt.
2. "Min-Ser" ist "Sy-Ser", jedoch ohne Asparagin in der Ausgangslösung. .
3. "Minas-Ser" enthält 0,5 % Asparagin, jedoch kein Glycerin.

HERRMANN fügte 1949 zu KIRCHNERS "Sy-Ser" noch Malachitgrün in einer Verdünnung von 1 : 50 000 hinzu, um ebenfalls einen größeren Reinheitsgrad der Kulturen zu gewährleisten.

Malachitgrün wird vom Serum der Nährböden teilweise adsorbiert, wodurch seine Wirksamkeit abnimmt. Durch den bedeutend geringeren Eiweißgehalt des synthetischen Serumnährbodens kommt man mit der oben erwähnten geringen Konzentration aus; denn auch die Tb. werden, wenn auch bedeutend weniger als die anderen Begleitbakterien, im Wachstum vom Malachitgrün gehemmt (HALLMANN).

In den letzten Jahren wurde auch die sogenannte Objektträgermethode im klinischen Laboratorium häufig zum kulturellen Nachweis der Tb. aus Untersuchungsmaterial benutzt (Lit. bei SUTER u. BLOCH u. bei HALLMANN). Dabei wird das Untersuchungsmaterial auf einen Objektträger ausgestrichen, auf diesem Objektträger zur Abtötung von Begleitbakterien mit Säure behandelt und nach Auswaschen der Säure in einer Nährlösung bebrütet. Mikrokolonien von Tb. können in dem Material auf dem Objektträger schon nach einigen Tagen festgestellt werden.

Genügend große Untersuchungen über die Frage, welcher Nährboden zur Isolierung von Tb. aus Untersuchungsmaterial am besten geeignet ist, liegen nicht vor (WILLIS u. CUMMINGS). Deshalb werden in den meisten Laboratorien zur Erstisolierung mehrere Nährböden nebeneinander benutzt, wie bereits erwähnt, neben den alten Eiernährböden heute auch der Ölsäure-Albumin-Agar-Nährboden. Flüssige Nährböden sind zur Erstisolierung weniger geeignet, weil darin die Tb. auch durch wenige, vielleicht nicht abgetötete Begleitbakterien sehr rasch überwuchert werden.

In Tabelle 1 (Seite 10) wird die Entwicklung der Nährböden zur Tb.-Kultur unter Nennung der Autorennamen und der Zusammensetzung der Nährböden chronologisch wiedergegeben.

Tabelle 1:

Entwicklung der Nährböden zur Tuberkelbakterienkultur

| Jahr | Autor                   | Konsistenz         | Bestandteile                                                                                                                                                              |
|------|-------------------------|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1882 | Koch                    | flüssig u.<br>fest | Rinderserum                                                                                                                                                               |
| 1887 | Nocard u. Roux          | fest               | Glycerinagar                                                                                                                                                              |
| 1888 | Pawlowski               | fest               | Kartoffelnährboden                                                                                                                                                        |
| 1902 | Dorset                  | fest               | Eiernährboden                                                                                                                                                             |
| 1907 | Lubenau                 | fest               | Eigelb + Glycerinbouillon                                                                                                                                                 |
| 1915 | Petroff                 | flüssig            | Lubenau-Nährlösung + Gentianaviolett                                                                                                                                      |
| 1919 | Lockemann               | flüssig            | Puffersalze + Aminosäuren                                                                                                                                                 |
| 1921 | Besredka                | flüssig            | durch NaOH geklärte Eigelblösung                                                                                                                                          |
| 1924 | Löwenstein u. Sumiyoshi |                    | töten Begleitkeime mit $H_2SO_4$ ab                                                                                                                                       |
| 1926 | Petragnani              | fest               | Kartoffel-Eiernährboden + Malachitgrün                                                                                                                                    |
| 1931 | Löwenstein              | fest               | Lubenau-Nährboden + Lockemann-Lösung + Kongorot                                                                                                                           |
| 1932 | Kirchner                | flüssig            | "Sy-Ser" = Lockemann-Lösung + 10 % Serum<br>"Min-Ser" = Lockemann-Lösung <u>ohne</u> Asparagin mit Serum<br>"Minas-Ser" = Lockemann-Lösung <u>ohne</u> Glycerin mit Serum |
| 1940 | Hohn                    | fest               | Lubenau-Nährboden + Hämatin + Malachitgrün (= Z-Nährboden) + modifizierte Lockemann-Lösung = Substrat 4 = Hohn 4                                                          |
| 1946 | Dubos                   | flüssig            | Serum + Glycerin + Milcheiweiß + Pepton + Puffersalze + Hefeextrakt + Tween 80                                                                                            |
| 1951 | Wassiliw u. Johnson     | fest               | modifizierter Petragrani + Tween-Albumin                                                                                                                                  |

### III. Die einzelnen Methoden zum kulturellen Nachweis der Tuberkelbakterien aus Liquor und Pleurapunktat

In der amerikanischen Literatur geben WILLIS und CUMMINGS (1952) folgende Methode zum Nachweis der Tb. aus Liquor und Pleurapunktat an.

#### Liquor:

Die erhaltene Punktatmenge wird in mehrere Teile geteilt. Ein Teil wird zur Zellzählung und zu Ausstrichen mit Färbungen nach GRAM und ZIEHL-NEELSEN gebraucht, je ein Röhrchen wird für 24 Stunden in den Eis- bzw. Brutschrank gebracht, um die Bildung des Fibrinhäutchens, aus dem sich die Tb. leichter durch Ausstrich und Färbung darstellen lassen, abzuwarten. Von dem Sediment, das durch 15 Minuten langes Zentrifugieren bei 3 000 U/min erhalten wird, werden Kulturen auf normalen Blutagarplatten und Tb.-Nährböden angelegt, eventuell wird auf Meerschweinchen verimpft.

#### Pleurapunktat:

Das Punktat wird in Zentrifugengläsern von 250 ml 15 Minuten scharf zentrifugiert. Darauf werden vom Boden der einzelnen Gläser 20 ml abgehoben und erneut zentrifugiert. Der Bodensatz davon wird erneut zentrifugiert und das Sediment dann für die Färbung, die Kultur und die Verimpfung auf Meerschweinchen verwendet.

Kann ein Punktat erst später als eine halbe Stunde nach seiner Gewinnung verarbeitet werden, sollen zur Verhütung der Gerinnung pro Liter Punktat 50 ml einer 1,4 %igen Natriumzitratlösung zugegeben werden.

Verklumptes und wolkiges Ausgangsmaterial wird mit gleichen Teilen 3 - 4 %iger Natronlauge 15 Minuten geschüttelt, anschließend 15 Minuten bei 3 000 U/min zentrifugiert und das

Sediment mit 2normaler Salzsäure neutralisiert.

Das neutralisierte Sediment wird auf die Kulturröhrchen gebracht und bei wöchentlichem Ablesen mindestens 6 Wochen bei 37 °C bebrütet. Zum besseren Kontakt des Ausgangsmaterials mit der Nährbodenoberfläche sollen die Röhrchen schräg gelagert werden.

Es werden keine Nährmedien bevorzugt angegeben.

Die Franzosen TISON und AUDRIN (1956) bevorzugen zum Nachweis der Tb. aus Liquor und Pleuraexsudat die Verimpfung auf JENSEN-Nährböden, eine in Frankreich und England viel gebrauchte Modifikation des Löwenstein-Nährbodens, ohne besondere Behandlung des Ausgangsmaterials. Sollte sich im Liquor ein Fibrinhäutchen bilden, wird dieses auf den Nährboden gebracht.

Bei Pleuraexsudat legen sie allerdings zunächst eine Variakultur an und beimpfen erst am nächsten Tag den Tb.-Nährboden, wenn diese Kultur negativ geblieben ist, direkt.

Stellt man bei wenig verunreinigten Körperflüssigkeiten im Ausstrichpräparat grampositive Kokken fest, so sollen 3 Tropfen Penicillinlösung à 5 000 E pro Kubikzentimeter Ausgangsmaterial genügen, um ein Überwuchern der späteren Tb.-Kulturen zu verhindern.

In stark verunreinigtem Ausgangsmaterial töten die Autoren die Begleitkeime mit Natronlauge ab, da sie diese für die Tuberkelbakterien als am wenigsten toxisch ansehen. Nach halbstündigem Schütteln mit 10 %iger Natronlauge wird mit Schwefelsäure, der als Indikator Bromkresolrot zugesetzt ist, neutralisiert. Anschließend wird eine Stunde bei 3 000 U/min zentrifugiert, zweimal mit sterilem destillier-

ten Wasser gewaschen, und das Sediment, das, wenn nötig, mit physiologischer Kochsalzlösung auf  $1\text{ cm}^3$  verdünnt wird, auf 6 JENSEN-Nährböden verimpft.

Alle positiven Kulturergebnisse werden durch ein nach ZIEHL-NEELSEN gefärbtes mikroskopisches Präparat gesichert. Ein Ausstrich von "Mikrokulturen" wird nicht empfohlen, um einer Verunreinigung des Nährbodens von außen vorzubeugen.

HALLMANN (1961) beschreibt in Deutschland für Liquor ein kombiniertes Kulturanreicherungsverfahren. Der eiweißhaltige Liquor wird tropfenweise mit 10 %iger Sulfosalicylsäure bis zur bestehenbleibenden Trübung versetzt. Nach 10 Minuten wird der noch trübe Liquor scharf zentrifugiert, um die Tb. mit den sich absetzenden Eiweißflocken mitzureißen, und das Sediment wird ohne vorherige Neutralisation auf die entsprechenden Nährböden verimpft.

Seröse Pleurapunktate versetzt man nach dem Vorschlag von HALLMANN zuerst mit der gleichen Menge 6 gew%iger Schwefelsäure, dann mit 10 %iger Sulfosalicylsäure bis eine deutlich bleibende Trübung erkennbar ist. Danach wird über 15 Minuten scharf zentrifugiert und der Bodensatz auf die Nährböden verimpft.

Bei der Methode der Membranfiltration (KRÖGER u. BELING; weitere Lit. bei HALLMANN) wird der Liquor in einer Saugvorrichtung durch ein Membranfilter gesaugt; dabei bleiben die Tb. auf der Oberfläche des Filters haften. Das Filter selbst kann dann gefärbt und mikroskopisch untersucht werden oder auch als ganzes steril in Nährböden zur Tb.-Kultur gebracht werden. Das Verfahren birgt jedoch anscheinend reichlich Möglichkeiten zur sekundären, bakteriellen Verunreinigung (POTHMANN) und hat sich wohl deshalb nicht weiter eingeführt.

#### IV. Die eigene Methode der Tuberkelbakterienkultur aus Liquor und Pleurapunktat

Die Methode der Direktverimpfung von steril entnommenem Liquor und Pleurapunktat auf Tb.-Nährböden ohne alle Vorbehandlung wird zwar in der Literatur immer wieder empfohlen (WILSON u. MILS; POTHMANN; WASSERMAN u. SVARTZ-MALMBERG). Diese Autoren weisen darauf hin, daß aus direktverimpften, nicht mit andersartigen Bakterien infiziertem Material der kulturelle Tb.-Nachweis häufiger gelinge als aus vorbehandeltem Material. Dieser Vorschlag ist einleuchtend, weil man annehmen kann, daß bei den verschiedenen Manipulationen der Vorbehandlung die wenigen in Liquor und Pleurapunktat enthaltenen Tb. durch die Säure- oder Laugeneinwirkung geschädigt werden können oder in den benutzten Transport- und Zentrifugengläsern hängenbleiben und nicht auf die Nährböden verimpft werden (Diskussion dieser Frage bei ŠULA und bei WISSLER). Bei Durchsicht der Literatur ließen sich jedoch keine Untersuchungen finden, welche an einer größeren Zahl von Liquor- und Pleurapunktatproben die Frage geprüft hätten, ob die Methode der Direktverimpfung zum Tb.-Nachweis aus diesen Materialien geeignet ist. Das mag darin begründet sein, daß die meisten Untersuchungen über den kulturellen Tb.-Nachweis in Laboratorien vorgenommen werden, welche die Kulturen aus eingesandtem Material weiter entfernt liegender Kliniken anlegen. Weil man nicht sicher sein kann, daß solche von einer anderen Stelle entnommenen Materialien tatsächlich steril entnommen und auch auf dem Transport nicht verunreinigt wurden, behandeln die meisten Laboratorien die von weiter außerhalb eingesandten Proben von Liquor und Pleurapunktat mit Säuren oder Laugen, allein zur Verhütung der in solchen Fällen immer möglichen sekundären Verunreinigungen, welche die Tb.-Kultur unbrauchbar machen und das Ergebnis weder als positiv noch als negativ werten lassen. Theoretisch wäre nach den oben erörterten Vorstellungen zu erwarten, daß

die Methode der Direktverimpfung ebenso häufig, wenn nicht häufiger, den kulturellen Tb.-Nachweis aus Liquor und Pleurapunktat erbringen sollte als die Methode der Verimpfung von vorbehandeltem Material. Diese Methode der Direktverimpfung wurde bei den vorliegenden Untersuchungen benutzt. Die Punktionskanülen und Spritzen wurden in Glasröhren, die mit einem Zellstoffstopfen verschlossen waren, für 2 Stunden bei 160 °C im Trockensterilisator sterilisiert. Diese auch der Aufbewahrung und dem Transport dienenden Glasröhren wurden erst kurz vor der Punktion am Krankenbett zur Entnahme der Spritzen und Kanülen geöffnet. Nach Desinfektion der Haut mit Jodtinktur wurden Liquor und Pleurapunktat entnommen und direkt aus der zur Aspiration benutzten Spritze noch am Krankenbett bei geschlossenen Fenstern und Türen über einer Spiritusflamme auf 2 vorgewärmte Nährböden verimpft, und zwar meist 5,0 ml Liquor und 10,0 bis 20,0 ml Pleurapunktat.

Nach anfänglichen Versuchen mit mehreren anderen Nährböden (Substrat 4 nach HOHN; Substrat 30 und 30 a nach HERRMANN; Tween-Albumin-Nährboden nach DUBOS u. MIDDLEBROOK) fiel die Wahl auf den Nährboden "Cassella fest". Bei diesem von den Cassella Farbwerken Mainkur Aktiengesellschaft (Der Nährboden wird jetzt von der Biologischen Arbeitsgemeinschaft, 6302 Lich/Oberhessen, vertrieben.) gebrauchsfertig hergestellten Nährboden handelt es sich um einen PETRAGNANI-Nährboden, der nach der Beimpfung zur Verhütung des Austrocknens mit einem Schraubverschluß fest verschlossen wird.

Die Nährböden wurden einmal wöchentlich mit der Lupe auf Wachstum hin angesehen, auf der Oberfläche mit dem Kondenswasser bzw. Liquor oder Pleurapunktat überspült, sonst aber ruhig stehen gelassen, im Gegensatz zu anderen Autoren, die feste Nährböden täglich durch Neigen der Röhrchen neu benetzen.

Makroskopisch sichtbares Wachstum zeigte sich meist zwischen dem 25. und dem 35. Tag der Bebrütung (37 °C); doch wurde Wachstum relativ häufig schon um den 18. Tag einmal sogar am 9. Tag der Bebrütung beobachtet. Die Kolonien der Tb. waren zunächst meist in granulärem Wachstum, wie feine Sandkörner, im Kondenswasser oder im Fibringerinsel aus Liquor bzw. Pleurapunktat erkennbar und wuchsen erst später auf der Oberfläche des festen Nährbodens an. In einem mikroskopischen nach ZIEHL-NEELSEN gefärbten Präparat wurden alle positiven Kulturen kontrolliert, ebenso die negativen vor Abschluß der Kultur nach achtwöchiger Bebrütung.

V. Die Ergebnisse der Tuberkelbakterienkultur bei der tuberkulösen Meningitis nach den Literaturmitteilungen

Tabelle 2:

| Jahr | Autor                                  | Gesamtzahl<br>d. Fälle | Tb.-positiv<br>mkr. kult. | pos. Kultur<br>% | Nährboden                                                                                     |
|------|----------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1928 | Matthies, Th.                          | 7                      | -                         | 28               | Hohn                                                                                          |
| 1930 | Trossel, I.V.                          | 38                     | -                         | 26               | Hohn                                                                                          |
| 1932 | Kirchner, O.                           | 3                      | -                         | 100              | Eiernährboden u. Tiefen-<br>kultur (Sy-Ser)                                                   |
| 1933 | Axen, A.                               | 18                     | -                         | 22               | 1 %ige Traubenzucker-<br>bouillon                                                             |
|      | Axen, A.                               | 9                      | -                         | 11               | Petragnani                                                                                    |
| 1934 | Kalbfleisch, H.H.u.<br>Kalbfleisch, E. | 11                     | -                         | 18               | Löwenstein                                                                                    |
| 1934 | Passini, E.                            | --                     | -                         | 50               | Liquor mit Nährsubstanz<br>versetzt                                                           |
| 1934 | Sorgo, J.                              | 18                     | -                         | 94               | Eiernährboden                                                                                 |
| 1938 | Abba, G.C.                             | 20                     | -                         | 100              | Petragnani + Glycerin<br>o. Wachs                                                             |
| 1942 | Abba, G.C.                             | 20                     | -                         | 100              | (Typenbestimmung!)                                                                            |
| 1938 | Hohn, J.                               | 36                     | -                         | 39               | Substrat 4 (Liquor mit<br>H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> + Sulfosalicylsäure<br>vorbehandelt) |
| 1940 | Hohn, J.                               | 24                     | -                         | 64               |                                                                                               |

| Jahr | Autor                                               | Gesamtzahl<br>d. Fälle | Tb.-positiv<br>mikr. kult. | pos. Kultur<br>% | Nährboden                                                                                                   |
|------|-----------------------------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1952 | Saar, G.                                            | 50                     | 50                         | 100              | Cassella fest<br>Hohn 4<br>Substrat 30, 30a (n.Herr-<br>mann)<br>Tween-Albumin (n. Dubos<br>u. Middlebrook) |
| 1956 | Burazewska, M.<br>Frühaufowa, J.<br>Stanczykowa, R. | 13                     | 3                          | 23               | -----                                                                                                       |
| 1956 | Illingworth, R.S.                                   | 144                    | 119                        | 98,8             | Kultur n. Löwenstein/<br>Jensen oder Meerschwein-<br>chen                                                   |

Die vorstehende Tabelle 2 zeigt eine Zusammenstellung der Ergebnisse von Tb.-Liquorkulturen verschiedener Autoren seit 1928 mit Angabe der Nährböden, soweit sie aus den Veröffentlichungen zu entnehmen waren.

Eine Besonderheit sei aus dem Beitrag von AXEN erwähnt. Der Autor benutzte für seine Untersuchungen nicht die bis dahin bekannten Nährböden, sondern 1 %ige Traubenzuckerbouillon und machte damit zufällig folgende Beobachtung: bei der Untersuchung von Liquor und Exsudat auf banale Erreger trat bei Vorhandensein solcher Keime schon nach wenigen Tagen Wachstum in Form einer Trübung der Traubenzuckerbouillon auf. Ließ er klare Röhrchen, die aber mit Tb.-verdächtigem Material beimpft waren, länger im Brutschrank stehen, so bildete sich zwischen dem 20. und 30. Tag ein feinkörniger, sandartiger Niederschlag, der bis zum 40. Tag zu graugelben, stecknadelkopfgroßen Körnchen anwuchs und sich mikroskopisch als Tb.-Reinkultur erwies. Diese Beobachtung stimmt mit den obengenannten Befunden über die relativ geringen Ansprüche der Tb. an den Nährstoffgehalt der Nährmedien überein.

ILLINGWORTH, dessen hohe prozentuale Ausbeute von 98,8 % wahrscheinlich durch die Kombination von Kulturen auf Nährböden nach LÖWENSTEIN/JENSEN mit dem Ergebnis von Meer-schweinchenimpfungen zustande kommt, konnte schon allein durch die Untersuchung des Liquorsediments und Färbung nach ZIEHL-NEELSEN in 119 Fällen, d.h. bei 85 % seiner Patienten, die Diagnose Meningitis tuberculosa stellen (Methode bei STEWARD).

VI. Die Ergebnisse der Tuberkelbakterienkultur bei der klinisch diagnostizierten tuberkulösen Pleuritis exsudativa und dem tuberkulösen Pleuraempyem nach den Literaturmitteilungen

Tabelle 3: Pleuritis exsudativa

| Jahr | Autor                             | Gesamtzahl<br>d. Fälle          | Tb.-positiv<br>mkr. kult. | pos. Kultur<br>% | Nährboden                                                                          |
|------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1926 | Hohn, J.                          | 6                               | 3                         | 50               | Hohn                                                                               |
| 1928 | Matthies, Th.                     | 18                              | 2                         | 11               | Hohn                                                                               |
| 1930 | Sundt, O.                         | 10                              | 2                         | 20               | Hohn                                                                               |
| 1930 | Trossel, I. v.                    | 74                              | 30                        | 43               | Hohn                                                                               |
| 1931 | Levin, N.                         | 25                              | 7                         | 24               | Hohn                                                                               |
| 1932 | Kirchner, O.                      | 3                               | 3                         | 100              | auf Petragnant 2 auf Tie-<br>fenkultur 3 pos. Ergebn.                              |
| 1933 | Axen, A.                          | 62                              | 13                        | 21               | 1 %ige Traubenzucker-<br>bouillon                                                  |
|      | Axen, A., sek. Pleu-<br>ritis     | 17                              | 9                         | 53               |                                                                                    |
| 1933 | Nedelkowsitch, J.                 | 150                             | 2                         | 1,3              | Petroff                                                                            |
|      | Nedelkowsitch, J.                 | vergleichende<br>Untersuchungen |                           | 88,8<br>66,7     | Buc<br>Hohn                                                                        |
| 1933 | Niekrasz-Soko-<br>lowska, A.      | 52                              | 12,8% 39                  | 75               | Kartoffel in Heringsbouil-<br>lon von Ph 7,2 bis 7,4 in,<br>4 %iger Glycerinlösung |
| 1933 | Oshima, R. u.<br>Suzuki, R. u. K. | 77                              | -                         | 57               | Besredka                                                                           |
|      | Übertrag:                         | 494                             | 167                       | 74               |                                                                                    |

| Jahr      | Autor                                  | Gesamtzahl<br>d. Fälle | Tb.-positiv<br>mikr. kult. | pos. Kultur<br>% | Nährboden                                                                                                  |
|-----------|----------------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Übertrag: |                                        | 494                    | 167                        |                  |                                                                                                            |
| 1934      | Courcoux u.<br>Bergeron                | 4                      | -                          | 100              | Löwenstein                                                                                                 |
| 1934      | Kalbfleisch, K.H.u.<br>Kalbfleisch, E. | 42                     | -                          | 19               | Löwenstein                                                                                                 |
| 1934      | Naito, S.                              | 43                     | -                          | 77               | Besredka                                                                                                   |
| 1934      | Sorgo, J.                              | 41                     | -                          | 73               | Eiernährböden                                                                                              |
| 1936      | Naito, S.                              | 50                     | -                          | 82               | modif. Kirchner                                                                                            |
| 1938      | Pongor, F.                             | 12                     | -                          | 66               | Löwenstein                                                                                                 |
| 1938      | Tomita, Y.                             | 222                    | -                          | 83               | Suzuki'scher Gingo-                                                                                        |
|           | Tomita, Y.                             | 347                    | -                          | 82               | nährboden und                                                                                              |
|           | Tomita, Y.<br>sek.Pleuritis            | 105                    | -                          | 84               | Hohn                                                                                                       |
| 1939      | Schiefer, W.                           | ---                    | -                          | 26               | -----                                                                                                      |
| 1940      | Hohn, J.                               | 20                     | -                          | 70               | Substrat 4                                                                                                 |
| 1942      | Dissmann, E.                           | 7                      | -                          | 57               | -----                                                                                                      |
| 1943      | Daddi, G. u.<br>Spina, G.              | 63                     | -                          | 58               | -----                                                                                                      |
| 1952      | Saar, G.                               | 46                     | -                          | 39               | Hohn 4<br>Substrat 30, 30a (n.Herr-<br>mann)<br>Cassella fest<br>Tween-Albumin (n.Dubos<br>u. Middlebrook) |
| Übertrag: |                                        | 1 496                  | 921                        |                  |                                                                                                            |

| Jahr            | Autor                                           | Gesamtzahl<br>d. Fälle | Tb.-positiv<br>mkr. kult. | pos. Kultur<br>% | Nährboden         |
|-----------------|-------------------------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|-------------------|
| Übertrag: 1 496 |                                                 |                        |                           |                  | 921               |
| 1952            | Uyeda, S.u.<br>Okada, H.                        | 21                     | -                         | 10               | 48                |
| 1955            | Frlis, T.u.<br>Lester, V. u.<br>Rasmussen, K.N. | 9 476                  | 14% 1 817                 | 19               | Löwenstein/Jensen |
|                 |                                                 | 10 993                 | 2 748                     |                  |                   |

Tabelle 4: Pneumothoraxpleuritis

| Jahr | Autor                             | Gesamtzahl<br>d. Fälle | Tb.-positiv<br>mkr. kult. | pos. Kultur<br>% | Nährboden           |
|------|-----------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|---------------------|
| 1930 | Buc, E.                           | --                     | --                        | 92               | Glycerinblutagar    |
| 1931 | Levin, N.                         | 40                     | 33                        | 83               | Hohn                |
| 1933 | Nedelkowsch, J.                   | 100                    | 87                        | 87               | Petroff             |
| 1933 | Nusser, A.                        | --                     | --                        | 69               | Löwenstein          |
| 1933 | Oshima, R. u.<br>Suzuki, R. u. K. | 61                     | 57                        | 92               | Besredka            |
| 1934 | Courcoux u.<br>Bergeron           | 10                     | 8                         | 80               | Löwenstein          |
| 1934 | Sorgo, J.                         | 49                     | 43                        | 86               | Eiernährböden       |
| 1938 | Pongor, F.                        | 45                     | 38                        | 84               | Löwenstein          |
| 1939 | Tomita, Y.                        | 58                     | 49                        | 84               | Suzuki'scher Gin-   |
|      | Tomita, Y.                        | 122                    | 108                       | 88               | gonährboden u. Hohn |
| 1942 | Dissmann, E.                      | 7                      | 4                         | 54               | -----               |

Tabelle 5: Pleuraempyeme

| Jahr | Autor                         | Gesamtzahl<br>d. Fälle | Tb.-positiv<br>mkr. kult. | pos. Kultur<br>% | Nährboden                        |
|------|-------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------|----------------------------------|
| 1928 | Mathlies, Th.                 | 5                      | -                         | 40               | Hohn                             |
| 1931 | Levin, N.                     | 5                      | -                         | 40               | Hohn                             |
|      | Levin, N.,<br>Pyopneumothorax | 21                     | -                         | 100              | Hohn                             |
| 1934 | Courcoux u.<br>Bergeron       | 4                      | -                         | 75               | Löwenstein                       |
| 1934 | Sorgo, J.                     | 8                      | -                         | 100              | Eiernährböden                    |
| 1938 | Pongor, F.                    | 12                     | -                         | 100              | Löwenstein                       |
| 1939 | Tomita, Y.                    | 5                      | -                         | 100              | Suzuki'scher Gingo-<br>nährboden |

Die in den vorstehenden Tabellen 3 bis 5 genannten Autoren unterscheiden nach klinischen Kriterien meist 3 Gruppen von Pleurapunktaten:

- 1.) Punktate aus Ergüssen bei Pleuritis exsudativa,
- 2.) Punktate aus Ergüssen, die im Verlauf einer Pneumothoraxbehandlung auftraten,
- 3.) Punktate aus tuberkulösen Empyemen.

Fast alle Untersucher behandelten die Pleurapunktate mit Schwefelsäure vor der Verimpfung auf Nährböden, wahrscheinlich aus den im Abschnitt über die eigene Methode der Tb.-Kultur erwähnten Gründen. Die meisten Autoren neutralisierten das mit Schwefelsäure behandelte Sediment der Pleurapunktate vor der Verimpfung auf die Nährböden nicht.

Die Ergebnisse der angeführten 28 Untersuchungen bei Pleuritis exsudativa schwanken in weiten Grenzen, zwischen 11 % und 100 % positiver Kulturen. 14 Untersucher fanden bei bis zu 60 %, die übrigen 14 Untersucher bei mehr als 60 % ihrer Patienten positive Kulturen. Die Gesamtzahl der von den 28 Autoren untersuchten Patienten beträgt 10 993 mit einem kulturellen Tb.-Nachweis bei insgesamt 2 748, d. h. bei 25 % dieser 10 993 Patienten. Diese zuletzt genannte Berechnung des Prozentsatzes positiver Kulturen ist statistisch sicher nicht ganz einwandfrei, denn bei der einfachen Addition der von den einzelnen Autoren untersuchten Patientenzahlen werden weder die wahrscheinlich vorhandenen Unterschiede in der Art der Erkrankung bei den einzelnen Patienten, noch die sicher vorhandenen, recht erheblichen Unterschiede in den Kulturmethoden der einzelnen Untersucher berücksichtigt. Andererseits gestattet diese Berechnung des Prozentsatzes positiver Kulturen aus der Gesamtzahl der untersuchten Patienten doch eine grobe Orientierung über die Frage, wie häufig bei der Pleuritis exsudativa ganz allgemein eine positive Tb.-Kultur zu erwarten ist. Im Handbuch der Inneren

Medizin gibt JACCARD im Abschnitt zur Differentialdiagnose der Pleuraergüsse an, daß man im allgemeinen bei der nach klinischen Kriterien als tuberkulös gesicherten Pleuritis exsudativa in 40 bis 50 % der Fälle mit einem Tb.-Nachweis durch Kultur oder Tierversuch rechnen kann.

Alle obengenannten Autoren, außer AXEN und TOMITA, unterscheiden bei den Angaben über ihre Kulturergebnisse nicht zwischen Ergüssen der idiopathischen Pleuritis ohne erkennbare Lungentuberkulose und Pleuraergüssen bei bekannter Lungentuberkulose.

Die Kulturergebnisse aus Exsudaten, die im Verlauf eines künstlichen Pneumothorax auftraten, sind im Vergleich zu den Befunden bei der idiopathischen Pleuritis exsudativa viel gleichförmiger. Die in Tabelle 4 genannten 10 Autoren fanden bei der Pneumothoraxpleuritis zwischen 54 % und 92 % positiver Kulturen. Dieser hohe Prozentsatz positiver Kulturen ist wohl darauf zurückzuführen, daß bei allen mit einem Pneumothorax behandelten Patienten eine aktive, meist auch bakterienreiche Lungentuberkulose vorliegt, außerdem darauf, daß alle Patienten der Autoren in der Zeit vor Einführung der Tuberkulostatika behandelt wurden. Neuere Untersuchungen über die Pneumothoraxpleuritis liegen nicht vor, weil der therapeutische Pneumothorax heute unter der Behandlung mit Tuberkulostatika nur noch selten angelegt werden muß (HOFF).

Die Kulturergebnisse der 6 in Tabelle 5 genannten Autoren beim tuberkulösen Pleuraempyem entsprechen der klinischen Erfahrung (JACCARD), wonach die Tb. in eitrigen Ergüssen meist schon mikroskopisch und fast regelmäßig kulturell nachzuweisen sind.

VII. Die eigenen Ergebnisse der Tuberkelbakterienkultur aus Liquor bei 53 an einer tuberkulösen Meningitis erkrankten Patienten

Die 53 an einer tuberkulösen Meningitis erkrankten Patienten wurden in den Jahren 1950 bis 1961 an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main behandelt. Die Diagnose wurde nach klinischen Kriterien gestellt (Lit. bei JOOS u. PULVER und bei ILLINGWORTH). Bei 47 dieser 53 Patienten gelang mit der Methode der Direktverimpfung der kulturelle Tb.-Nachweis aus dem Liquor; das ist ein Prozentsatz von 88,7 % positiver Kulturen. Alle 6 Patienten, aus deren Liquor der kulturelle Tb.-Nachweis nicht gelang, waren vor Entnahme der hier verwerteten Liquorkultur außerhalb bereits mit Tuberkulostatika behandelt worden. Bei 2 dieser letztgenannten 6 Patienten ließen sich in der später kulturell negativen Liquorprobe mikroskopisch säurefeste Stäbchen nachweisen. Diese Befunde über mikroskopisch positives, aber kulturell negatives Untersuchungsmaterial unter tuberkulostatischer Behandlung entsprechen einer von anderen Untersuchern häufig gemachten Beobachtung (Lit. bei GRUMBACH und bei WISSLER).

Mit der mikroskopischen Untersuchung des Fibringerinsels aus Liquor allein wurden bei 39 der 53 Patienten säurefeste Stäbchen nachgewiesen, darunter, wie gesagt, bei den 2 Patienten, deren Liquor nach vorangegangener tuberkulostatischer Behandlung kulturell negativ blieb; das ist ein Prozentsatz von insgesamt 73,6 % mikroskopisch positiver Befunde.

Von 43 der 53 Patienten war bereits die erste untersuchte Liquorprobe positiv, von 4 weiteren Patienten erst die zweite untersuchte Liquorprobe, und die Kulturen aus dem Liquor der übrigen 6 Patienten blieben, wie erwähnt, negativ.

Tabelle 6:

| kultureller Nachweis<br>im: | Anzahl der<br>Fälle | Prozent |
|-----------------------------|---------------------|---------|
| 1. Punktat positiv          | 43                  | 81,1 %  |
| 2. Punktat positiv          | 4                   | 7,6 %   |
| alle Punktate negativ       | 6                   | 11,3 %  |
| Gesamtzahl:                 | 53                  | 100,0 % |

Für 4 der 6 Patienten, in deren Liquor der kulturelle Tb.-Nachweis nach außerhalb begonnener Behandlung nicht gelang, konnte die Dosis der vor der hiesigen Liquorentnahme verabreichten Tuberkulostatika in Erfahrung gebracht werden. Diese Dosis der Tuberkulostatika ist in Tabelle 7 wiedergegeben.

Tabelle 7:

Tuberkulostatisch vorbehandelte Patienten

|                                                                             |                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 1. Pat. B. erhielt bis zur Entnahme<br>der ersten Liquorprobe<br>zur Kultur | 24,3 g Streptomycin                                      |
| 2. Pat. R. erhielt                                                          | 8,5 g Streptomycin                                       |
| 3. Pat. M. erhielt                                                          | 5,0 g Streptomycin<br>2,4 g Neoteben<br>2 250 mg Rimifon |
| 4. Pat. S. erhielt                                                          | 6,5 g Streptomycin                                       |

Die oben erwähnte Beobachtung einer negativen Kultur aus einer mikroskopisch positiven Liquorprobe wurde bei den in Tabelle 7 genannten Patienten 1 und 3 gemacht.

In der Literatur (Lit. bei GRUMBACH und bei HALLMANN und bei WISSLER) wird meist angenommen, daß ein negatives Kulturergebnis aus einem unter laufender Chemotherapie noch mikros-

kopisch positiven Untersuchungsmaterial auf eine von den Tuberkulostatika verursachten Stoffwechselschädigung der Tb. zurückzuführen sei, welche das Anwachsen der geschädigten Keime in der Kultur verhindere. Diese Annahme könnte auch das negative Kulturergebnis aus dem Liquor der in Tabelle 7 genannten Patienten 1 und 3, vielleicht sogar alle 6 unter laufender Chemotherapie negativen Kulturbefunde erklären. Nicht vereinbar mit dieser Annahme sind jedoch die in Tabelle 8 und 9 wiedergegebenen Beobachtungen über positive Liquorkulturen unter der weiteren tuberkulostatischen Behandlung bei 17 unserer Patienten (Tabelle 8), und über negative Kulturen unter der nach anfangs positiven Kulturen begonnenen Chemotherapie bei weiteren 10 unserer Patienten (Tabelle 9). In den beiden Tabellen ist jeweils die Gesamtdosis der einzelnen Tuberkulostatika angegeben, welche den einzelnen Patienten vor der Entnahme der positiven (Tabelle 8) bzw. der negativen (Tabelle 9) Liquorkultur verabreicht wurde. Sichere Schlüsse über eine intensivere tuberkulostatische Wirkung der einen oder der anderen Kombination von Medikamenten lassen sich aus dem Vergleich der in Tabelle 8 und 9 wiedergegebenen Beobachtungen nicht ableiten, vor allem deshalb nicht, weil Empfindlichkeitsprüfungen der einzelnen gefundenen Tb.-Stämme aus äußeren Gründen nicht regelmäßig durchgeführt werden konnten. Allgemein läßt sich aus den Befunden in Tabelle 8 und 9 lediglich feststellen, daß die Tb. offenbar am raschesten aus dem Liquor verschwinden unter kombinierter Behandlung mit Isoniazid und Streptomycin, was auch der allgemeinen klinischen Erfahrung (Lit. bei JOOS u. PULVER) über bessere Heilungsaussichten unter kombinierter Isoniazid-Streptomycin-Behandlung entspricht. Die Frage, ob eine neben der intramuskulären bzw. oralen Behandlung gleichzeitig durchgeführte intralumbale Anwendung von Streptomycin und Isoniazid die Tb. rascher aus dem Liquor beseitigt als die intramuskuläre bzw. perorale Behandlung allein, kann nach den bei unseren Patienten gemachten Beobachtungen ebenfalls nicht beantwortet werden.

Tabelle 8: Positive Liquorkulturen unter laufender tuberkulostatischer Behandlung bei 17 Patienten;  
Dosis der Tuberkulostatika, die vor der Entnahme der positiven Kultur verabreicht wurde

|     | PAS     | Streptomycin | Isoniazid |
|-----|---------|--------------|-----------|
| 1.  | 166,0 g | ---          | ---       |
| 2.  | ---     | 21,5 g       | ---       |
| 3.  | ---     | 2,0 g        | ---       |
| 4.  | 25,0 g  | 3,0 g        | ---       |
| 5.  | 714,0 g | 71,0 g       | ---       |
| 6.  | 582,0 g | 68,0 g       | ---       |
| 7.  | ---     | 21,0 g       | ---       |
| 8.  | ---     | 26,0 g       | ---       |
| 9.  | ---     | 10,0 g       | ---       |
| 10. | ---     | 2,0 g        | ---       |
| 11. | ---     | 2,0 g        | ---       |
| 12. | ---     | 6,0 g        | ---       |
| 13. | ---     | ---          | 400 mg    |
| 14. | ---     | 1,0 g        | ---       |
| 15. | 72,0 g  | ---          | 5 200 mg  |
| 16. | 144,0 g | ---          | 300 mg    |
| 17. | ---     | 14,0 g       | 5 000 mg  |

Tabelle 9: Negative Liquorkulturen unter laufender tuberkulostatischer Behandlung bei 10 Patienten;  
Dosis der Tuberkulostatika, die vor der Entnahme der negativen Kultur verabreicht wurde

|     | PAS | Streptomycin | Isoniazid |                                                                                                            |
|-----|-----|--------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.  | --- | 100,0 g      | ---       | im Rezidiv waren dann allerdings nach insgesamt 111,0 g Streptomycin wieder positive Kulturen aufgetreten. |
| 2.  | --- | 100,0 g      | ---       |                                                                                                            |
| 3.  | --- | 150,0 g      | ---       |                                                                                                            |
| 4.  | --- | ---          | 3900 mg   |                                                                                                            |
| 5.  | --- | 7,0 g        | 2 300 mg  |                                                                                                            |
| 6.  | --- | 2,0 g        | 500 mg    |                                                                                                            |
| 7.  | --- | 11,0 g       | 7 500 mg  |                                                                                                            |
| 8.  | --- | 1,5 g        | 800 mg    |                                                                                                            |
| 9.  | --- | 1,0 g        | 500 mg    |                                                                                                            |
| 10. | --- | 0,5 g        | 250 mg    |                                                                                                            |

Die früher an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main von HEUCKEROTH gemachten Beobachtungen, wonach der mikroskopische Nachweis säurefester Stäbchen aus einer suboccipital entnommenen Liquorprobe bei dem gleichen Patienten häufiger gelingt als aus einer lumbal entnommenen Probe, konnten während der vorliegenden kulturellen Untersuchungen allgemein bestätigt werden. Eine sichere Aussage über Unterschiede im kulturellen Tb.-Nachweis zwischen lumbal und suboccipital entnommenen Liquorproben ließ sich jedoch aus den vorliegenden Untersuchungsbefunden nicht ableiten, weil die Lumbal- und Suboccipitalpunktionen bei den einzelnen Patienten aus klinischen Indikationen häufig nicht gleichzeitig, sondern mit einem zeitlichen Intervall von 24 und mehr Stunden vorgenommen wurden.

Der Vergleich unserer Kulturergebnisse mit insgesamt 88,7 % positiver Befunde, und 100 % positiver Befunde bei nicht vorbehandelten Patienten mit den in Tabelle 2 genannten Ergebnissen anderer Untersucher berechtigt zu der Feststellung, daß die Direktverimpfung von Liquor auf Nährböden eine zuverlässige Methode zum kulturellen Tb.-Nachweis im Liquor darstellt.

Die Methode der Direktverimpfung von Liquor ist auch wenig anfällig für eine sekundäre Verunreinigung der Kulturen durch andersartige apathogene Bakterien, offenbar deshalb, weil bei der Direktverimpfung alle bei anderen Methoden vorhandenen Gelegenheiten zur Verunreinigung wegfallen, z. B. beim Einfüllen von Liquor in Transportgefäße, auf dem Transport selbst und später beim Umfüllen in Zentrifugengläser und beim Zentrifugieren. Für andere Tb.-Liquorkulturmethode wird ein "allgemein üblicher Prozentsatz" von 3 % an Verunreinigungen angegeben (POTHMANN). Die zum Großteil zwei- und dreimal bei unseren 53 Patienten angelegten Liquorkulturen waren in keinem Fall verunreinigt. Die aus direktverimpftem Liquor kulturell nachgewiesenen säurefesten Stäbchen können offenbar auch zuverlässig als pathogene Mykobakterien angesehen werden, denn die Tb.-Kultur mit direktverimpftem Liquor von 92 lymphocytären Meningitiden und 50 eitrigen Meningitiden (CHRIST u. Mitarb.) ergab in keinem Fall apathogene Mykobakterien. Diese zuletzt genannten an einer nicht tuberkulösen Meningitis erkrankten Patienten wurden in den Jahren 1950 bis 1960 an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main behandelt. Die mit anderen Methoden kulturell nachgewiesenen säurefesten Stäbchen können ohne weitere Differenzierung ihrer Stoffwechselleistung und ohne weitere Differenzierung im Tierversuch (Lit. bei MEISSNER) nur mit Vorbehalt als pathogene Mykobakterien angesehen werden, denn bei solchen mit anderen Methoden kulturell gezüchteten säurefesten Stäbchen kann es sich sehr wohl um apathogene Mykobakterien handeln, die während der verschiedenen Arbeitsgänge dieser Kulturmethode als Verunreinigung auf die

Tb.-Nährböden gelangten (Lit. bei WILSON u. MILES und bei JOOS u. PULVER und bei WISSLER).

VIII. Die eigenen Ergebnisse der Tuberkelbakterienkultur aus Pleurapunktat bei 126 Patienten, die an einer klinisch diagnostizierten tuberkulösen Pleuritis exsudativa erkrankt waren, und bei 9 Patienten mit einem tuberkulösem Pleuraempyem

Die 126 an einer Pleuritis exsudativa erkrankten Patienten und die 9 an einem tuberkulösen Pleuraempyem Erkrankten wurden in den Jahren von 1950 bis 1960 an der I. Medizinischen Universitätsklinik in Frankfurt am Main behandelt. Die Diagnose tuberkulöse Pleuritis bzw. tuberkulöses Pleuraempyem wurde auf der Grundlage der klinischen Befunde (Lit. bei JACCARD) gestellt. Nach der klinischen Erfahrung (Lit. bei JACCARD) muß man für jede Pleuritis exsudativa "bis zum Beweis des Gegenteils" eine tuberkulöse Ätiologie annehmen. Als Beweis des Gegenteils in der Ätiologie einer exsudativen Pleuritis wurde für die vorliegenden Untersuchungen nur der sichere Nachweis einer nicht tuberkulösen Pneumonie, eines Neoplasma oder eines Stauungsergusses angesehen, und Tb.-Kulturen aus sicher parapneumonischen, karzinomatösen oder stauungsbedingten Pleuraergüssen wurden in der nachfolgenden Beurteilung der Kulturergebnisse nicht berücksichtigt. Dagegen wurde bei der Festlegung der Diagnose "tuberkulöse Pleuritis exsudativa" nach klinischen Kriterien nicht unterschieden zwischen der sogenannten primären oder idiopathischen Pleuritis ohne klinisch oder röntgenologisch faßbare tuberkulöse Veränderungen in anderen Organen und der sogenannten sekundären Pleuritis mit faßbaren tuberkulösen Veränderungen in anderen Organen. Wie allgemein in der Literatur (Lit. bei JACCARD, bei SULA und bei MUMME) wurde auch für die vorliegenden Untersuchungen jede Pleuritis exsudativa als tuberkulös angesehen, sofern sich eine der drei genannten andersartigen Ursachen nicht sicher nachweisen ließ.

# 1. Tb.-Kulturen bei 126 Erkrankungen an Pleuritis exsudativa

Bei 70 der 126 Patienten gelang mit der Methode der Direktverimpfung von Pleurapunktat der kulturelle Tb.-Nachweis, das ist ein Prozentsatz von 55 % positiver Kulturen. Die Tb.-Kultur mit dem Pleurapunktat von 56 der 126 Patienten blieb negativ. Bei 7 der letztgenannten 56 Patienten wurde das kulturell negative Pleurapunktat unter laufender, bereits vor der Pleurapunktion begonnener tuberkulostatischer Behandlung entnommen. Die negativen Kulturergebnisse mit dem Pleurapunktat dieser 7 Patienten sind nicht zur Beurteilung der Frage des Tb.-Nachweises im Pleurapunktat verwertbar, und zwar sowohl für den einzelnen Patienten als auch allgemein für die Beurteilung der Kulturergebnisse insgesamt. Diese 7 unter laufender Chemotherapie entnommenen Kulturen können deshalb bei der Beurteilung der Gesamtbefunde unberücksichtigt bleiben aus den im Abschnitt über die eigenen Ergebnisse der Tb.-Liquorkultur erörterten Gründen. Demnach konnte bei 70 der insgesamt 119 nicht mit Tuberkulostatika vorbehandelten Patienten mit der Methode der Direktverimpfung der kulturelle Tb.-Nachweis aus dem Pleurapunktat erbracht werden, das ist ein Prozentsatz von 58,8 % positiver Kulturen.

Die klinischen Beobachtungen über tuberkulöse Erkrankungen anderer Organe bei den 70 Patienten, in deren Pleurapunktat Tb. kulturell nachgewiesen wurden, sind in Tabelle 10 wiedergegeben.

## Tabelle 10:

Klinisch kein Anhalt für aktive Tuberkulose in anderen Organen und röntgenologisch kein Anhalt für alte oder frische tuberkulöse Herde in den Lungen bei

31 Pat. = 44,3 %

Klinisch kein Anhalt für aktive Tuberkulose in anderen Organen, röntgenologisch nachgewiesene alte inaktiv erscheinende tuberkulöse Herde in den Lungen bei

32 Pat. = 45,7 %

Aktive offene Lungentuberkulose bei  $\frac{7 \text{ Pat.} = 10,0 \%}{70 \text{ Pat.} = 100,0 \%}$

Die klinischen Beobachtungen über tuberkulöse Erkrankungen in anderen Organen bei den 56 Patienten, in deren Pleurapunktat Tb. kulturell nicht nachgewiesen wurden, sind in Tabelle 11 wiedergegeben.

Tabelle 11:

Klinisch kein Anhalt für aktive Tuberkulose in anderen Organen und röntgenologisch kein Anhalt für alte oder frische Herde in den Lungen, keine tuberkulostatische Vorbehandlung bei 27 Pat. = 48,2 %

Klinisch kein Anhalt für aktive Tuberkulose in anderen Organen, röntgenologisch nachgewiesene alte inaktiv erscheinende Herde in den Lungen, keine tuberkulostatische Vorbehandlung bei 20 Pat. = 35,7 %

Aktive, fraglich tuberkulöse Erkrankungen anderer Organe (bei einem Pat. Polyserositis; bei einem Pat. Verdacht auf Ileocecaltuberkulose) bei 2 Pat. = 3,5 %

Sicher aktive tuberkulöse Erkrankungen anderer Organe (Lungentuberkulose, tuberkulöse Meningitis), Entnahme des Pleurapunktates unter laufender Chemotherapie bei  $\frac{7 \text{ Pat.} = 12,6 \%}{56 \text{ Pat.} = 100,0 \%}$

Im Pleurapunktat von 31 der insgesamt 58 Patienten, bei denen röntgenologisch keine alten oder frischen tuberkulösen Herde in der Lunge vorhanden waren, ließen sich Tb. nachweisen, d.h. bei 53,4 % der Patienten ohne röntgenologisch faßbare tuberkulöse Lungenveränderungen wurden Tb. im Pleuraexudat kulturell nachgewiesen. Im Pleurapunktat von 32 der insgesamt 52 Patienten, bei denen röntgenologisch alte inaktiv erscheinende tuberkulöse Lungenherde vorhanden waren, ließen sich Tb. nachweisen, d.h. bei 61,5 % der Patienten mit röntgenologisch faß-

baren alten tuberkulösen Herden, die inaktiv erschienen, wurden Tb. kulturell im Pleuraexudat nachgewiesen. Der Tb.-Nachweis gelang demnach bei der Pleuritis mit faßbaren alten tuberkulösen Lungenherden praktisch ebenso häufig wie bei der Pleuritis ohne faßbare tuberkulöse Lungenherde.

Diese bakteriologische Beobachtung unterstreicht die alte klinische Erfahrungstatsache, wonach eine hämatogene Aussaat von Tb., die zu einer metastatischen Organerkrankung, bei unseren Patienten zu einer tuberkulösen Pleuritis, führte, auch ohne jeden klinisch erkennbaren Primärherd an der Eintrittspforte der Tb. erfolgen kann. Offenbar kann nach unseren Befunden über den Tb.-Nachweis im Pleurapunktat eine hämatogene Streuung auch von alten tuberkulösen Lungenherden ausgehen, die röntgenologisch inaktiv erscheinen. Freilich bleibt in unseren Beobachtungen bei der kulturell positiven tuberkulösen Pleuritis, und zwar sowohl für die Erkrankungen mit alten inaktiv erscheinenden Lungenherden als auch für die Erkrankungen ohne erkennbare Lungenherde, in jedem Fall die Möglichkeit offen, daß die zur tuberkulösen Pleuritis führende hämatogene Streuung von einem doch vorhandenen, aktiven tuberkulösen Herd ausging, der klinisch und röntgenologisch, z.B. in den Hilus- oder Mesenteriallymphknoten, nicht erkannt wurde.

Die Grenzen der Beweiskraft klinischer und röntgenologischer Methoden für den Nachweis einer aktiven Tuberkulose werden durch zwei Beobachtungen bei unseren Patienten aufgezeigt: im Sputum zweier Patienten, deren Pleurapunktat kulturell ohne Wachstum von Tb. blieb, wurden im Tierversuch Tb. nachgewiesen; bei einem dieser Patienten lag eine alte, klinisch und röntgenologisch inaktiv erscheinende Tuberkulose vor; bei dem 2. Patienten fand sich weder klinisch noch röntgenologisch ein Anhalt für eine alte oder eine frische Tuberkulose der Lungen. Ähnliche Beobachtungen wurden in der Literatur (Lit. bei JACCARD) wiederholt mitgeteilt.

Eine Aussage über das Verschwinden der Tb. aus den Pleuraergüssen nach Beginn der Chemotherapie läßt sich nach unseren Befunden nicht treffen, weil Punktionen zur Entnahme <sup>von</sup> Pleuraexsudat bei unseren Patienten meist nicht wiederholt vorgenommen wurden.

Der Vergleich unserer Kulturergebnisse von 58,8 % positiver Befunde aus direktverimpftem Pleurapunktat mit den in Tabelle 3 wiedergegebenen Kulturergebnissen, die von anderen Untersuchern mit anderen Methoden gefunden wurden, gestattet die Feststellung, daß die Methode der Direktverimpfung eine zuverlässige Methode zum kulturellen Nachweis von Tb. aus Pleurapunktaten darstellt. Diese Feststellung läßt sich auch dann aufrecht erhalten, wenn man die zusammenfassende Formulierung von JACCARD im Handbuch der Inneren Medizin berücksichtigt, wonach der Tb.-Nachweis aus dem Pleurapunktat bei der nach klinischen Kriterien als sicher tuberkulös anzusehenden Pleuritis exsudativa durch Kultur oder Tierversuch in 40 bis 50 % der Fälle zu erwarten ist.

Auch bei der Direktverimpfung von Pleurapunktaten kamen bakterielle Verunreinigungen der Nährböden selten vor; sie betrafen meist nur einen der beiden Nährböden, die bei jeder Kultur mit etwa gleichen Teilen des Pleurapunktates beimpft wurden. Völlig unbrauchbar durch bakterielle Verunreinigungen wurden die in der vorliegenden Untersuchung verwerteten Kulturen in keinem Fall.

## 2. Tuberkelbakterienkulturen bei 9 Erkrankungen an tuberkulösem Pleuraempyem

Alle Tb.-Kulturen aus den meist mit anderen Bakterien mischinfizierten eitrigen Pleurapunktaten wurden mit 8 %iger Schwefelsäure vorbehandelt (Mischung des Eiters mit gleichen Teilen 8 %iger Schwefelsäure; Einwirkung der Schwefelsäure über 20 Minuten unter wiederholtem Schütteln; danach 20 Minuten

zentrifugieren bei 3000 U/min). Das Sediment wurde ohne Neutralisation auf die Nährböden verimpft. Bei 7 der 9 Patienten gelang der kulturelle Tb.-Nachweis aus dem Pleurapunktat. Die beiden Patienten, deren Punktate kulturell ohne Wachstum von Tb. blieben, wurden bereits mehrere Monate vor Ausbildung des Empyems und vor der Punktion tuberkulostatisch behandelt. Bei einem der beiden letztgenannten Patienten wurden säurefeste Stäbchen mikroskopisch in dem später kulturell ohne Wachstum von Tb. gebliebenen Empyemeiter gefunden. Der zweite unter den beiden letztgenannten Patienten war an einer tuberkulösen Meningitis erkrankt; im Liquor wurden bei ihm kulturell Tb. nachgewiesen; das mikroskopisch und kulturell für Tb. negative und nicht mischinfizierte Pleuraempyem entwickelte sich bei ihm unter der wegen der Meningitis durchgeführten tuberkulostatischen Behandlung. Unsere Kulturbefunde bei Erkrankungen an tuberkulösem Pleuraempyem mit positiven Kulturen bei allen nicht tuberkulostatisch vorbehandelten Patienten entsprechen den in Tabelle 5 wiedergegebenen Kultursergebnissen anderer Untersucher.

## IX. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird über kulturelle Untersuchungen zum Nachweis von Tuberkelbakterien aus Liquor und Pleurapunktat berichtet. Die Fragestellung der Untersuchungen lautete: ist die Direktverimpfung von Liquor und Pleurapunktat auf Nährböden ohne Vorbehandlung des Untersuchungsmaterials eine zuverlässige, aber doch einfache Methode zum Nachweis lebender Tuberkelbakterien im Liquor bei der tuberkulösen Meningitis und im Pleurapunktat bei der Pleuritis exsudativa. Die zur Tuberkelbakterienkultur benutzten Nährböden, die einzelnen Methoden der Verimpfung von Liquor und Pleurapunktat auf Tuberkelbakteriennährböden und die eigene Methode der Direktverimpfung von Liquor und Pleurapunktat werden mit ihren Vorteilen und Nachteilen beschrieben. Die Kulturbefunde anderer Untersucher bei der tuberkulösen Meningitis und der Pleuritis exsudativa werden besprochen.

Die eigenen Untersuchungen mit der Methode der Direktverimpfung ergaben den kulturellen Tuberkelbakteriennachweis bei allen 47 untersuchten, nicht mit Tuberkulostatika vorbehandelten Erkrankungen an tuberkulöser Meningitis und bei 70 ( = 58,8 % ) der 119 untersuchten, nicht mit Tuberkulostatika vorbehandelten Erkrankungen an Pleuritis exsudativa. Nach den Literaturangaben kann man bei der Pleuritis exsudativa mit dem Nachweis von Tuberkelbakterien durch Kultur oder Tierversuch bei 40 bis 50 % der Patienten rechnen. Die in den vorliegenden Untersuchungen benutzte Methode der Direktverimpfung von Liquor und Pleurapunktat ist demnach eine zuverlässige Methode zum Nachweis lebender Tuberkelbakterien im Liquor bei der tuberkulösen Meningitis und im Pleurapunktat bei der Pleuritis exsudativa. Die Methode ist außerdem einfach zu handhaben und wenig anfällig für sekundäre bakterielle Verunreinigungen der Nährböden; sie ist deshalb besonders geeignet für klinische Untersuchun-

gen zur Erstisolierung von Tuberkelbakterien bei Erkrankungen an Meningitis und exsudativer Pleuritis. Die bei den Erkrankungen an tuberkulöser Meningitis gemachten Beobachtungen über die Beseitigung der Tuberkelbakterien aus dem Liquor durch die tuberkulostatische Behandlung werden diskutiert.

Bei allen 7 an einem Pleuraempyem erkrankten, nicht mit Tuberkulostatika vorbehandelten Patienten gelang der kulturelle Tuberkelbakteriennachweis aus dem Pleurapunktat.

X. Literatur:

1. Abba, G. C.:  
Die Verwendung des Nährbodens von Petraghani für die Feststellung und Unterscheidung der Tuberkelbacillen bei tuberkulöser Hirnhautentzündung.  
Pathologica (Genove) 30: 513 - 519 (1938)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 50, 173 (1939)
2. Abba, G. C.:  
Weiterer Beitrag zur Auffindung und Einteilung des Koch'schen Bacillus bei Meningitis tuberculosa unter Verwendung Petraghani'scher Nährböden.  
Riv. Clin. pediatr. 40, 40 - 46 (1942)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 55, 552 (1943)
3. Axen, A.:  
Beitrag zum kulturellen Nachweis von Tuberkelbacillen in serösen Körperflüssigkeiten vermittels flüssiger Nährböden.  
Klin. Wschr. 12, 273 - 275 (1933)
4. Besredka, A.:  
Culture des bacilles tuberculeux dans du jaune d'oeuf.  
Ann. Inst. Past. 35, 291 - 293 (1921)
5. Buc, E.:  
Züchtung aus Pleuraexsudaten bei künstlichem Pneumothorax auf Glycerinblutagar. (Nährböden von Besancon und Griffon).  
C. r. Soc. Biol. Paris 103, 220 - 221 (1930)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 34, 453 (1931)
6. Buraczewska, M., Frühaufowa, J. und Stańczykowa, R.:  
Untersuchungen über das Vorkommen von Tuberkelbakterien in Rückenmarksflüssigkeit bei tuberkulösen Kindern.  
(Kinderklinik Warszawa)  
Gruźlica 24, 107 - 112 (1956) - engl. Zusammenfassung -  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 73, 210 (1956/57)
7. Cecil, R. L. and Loeb, R. F.<sup>th</sup>  
A textbook of Medicine, 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia and London:  
W. B. Saunders 1959
8. Christ, P., Schießl, R. und Schoop, G.:  
Klinische und bakteriologische Beobachtungen bei vier Erkrankungen an Listeria-Meningo-Encephalitis.  
Dtsch. Arch. klin. Med. 207, 223 - 238 (1961)
9. Courcoux und Bergeron:  
Untersuchungen von Pleuraergüssen auf Tuberkelbacillen nach der Methode von Löwenstein.  
Revue de la Tbc. 2, 56 - 58 (1934)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 40, 477 - 478 (1934)

10. Daddi, G. und Spina, G.:  
Vorhandensein von Tuberkelbacillen im Exsudat der sogenannten primären serofibrinösen Pleuritis.  
Ann. Inst. Forlani 6, 196 - 206 (1943)
11. Desbordes, J.:  
Diagnostic bacteriologique des Mycobactéries.  
Paris: Masson et Cie 1951
12. Dissmann, E.:  
Untersuchung über die regionale Verteilung von Leukozyten und Tb.-Bacillen in Pleuraexsudaten.  
Klin. Wschr. 21, 360 - 364 (1942)
13. Dorset, M.:  
The use of eggs as a medium for the cultivation of bacillus tuberculosis.  
Am. med. 3, 555 - 556 (1902)  
Deutsch: Zbl. Bakt. I. Ref. 32, 114 (1903)
14. Dubos, R. J. and Davis, B. D.:  
Factors effecting the grows of tubercle bacilli in liquid media.  
J. Exp. Med. 83, 409 - 423 (1946)
15. Dubos, R. J. and Middlebrook, G.:  
Media for tubercle bacilli.  
Amer. Rev. Tuberc. 56, 334 - 345 (1947)
16. Friis, T., Lester, V. und Rasmussen, K.N.:  
Nachweis von Tuberkelbakterien in Proben von Sputum und Pleuraexsudaten.  
Acta tbc. scand. (Københ.) 31, 383 - 391 (1955)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 72, 320 (1956)
17. Grumbach, A.:  
Die Tuberkulose. In die Infektionskrankheiten des Menschen und ihre Erreger, herausgeg. von A. Grumbach und W. Kikuth.  
I, 725 - 825, Stuttgart: Thieme 1958
18. Habs, H. und Witebsky, E.:  
Die Bedeutung der Kombination bakteriologischer und serologischer Methoden für die Untersuchung von Punktaten.  
Klin. Wschr. 12, 1945 - 1948 (1933)
19. Hallmann, L.:  
Bakteriologie und Serologie, 3. Aufl. Stuttgart: Thieme 1961
20. Hallmann, L.:  
Bakteriologische Nährböden. Stuttgart: Thieme 1953

21. Herrmann, O.:  
Beiträge zur Tuberkelbakterienkultur, I. Mitteilung:  
Erfahrungen mit der Tuberkelbakterienkultur nach Hohn  
während 20 Jahren (1927 - 1947).  
Zschr. f. Hyg. 129, 103 - 145 (1949)
22. Herrmann, O.:  
Beiträge zur Tuberkelbakterienkultur, II. Mitteilung:  
Die Kultivierung der Tuberkelbakterien mittels flüssiger,  
modifizierter Kirchner Substrate.  
Zschr. f. Hyg. 129, 146 - 155 (1949)
23. Heuckeroth, E.:  
Beitrag zur Liquordiagnostik der Meningitis tuberculosa  
beim Erwachsenen.  
Med. Klin. 45, 1425 - 1427 (1950)
24. Hoff., F.:  
Behandlung innerer Krankheiten, 10. Aufl.,  
Stuttgart: Thieme 1962
25. Hohn, J.:  
Die Kultur des Tuberkelbazillus zur Diagnose der Tuberkulose.  
Zbl. Bakt. I. Orig. 98, 460 - 477 (1926)
26. Hohn, J.:  
Vier Jahre Kultur des Tuberkelbazillus zur Diagnose der  
Tuberkulose.  
Zbl. Bakt. I. Orig. 113, 366 - 376 (1929)
27. Hohn, J.:  
Vierjährige Erfahrung mit der Kultur des Tuberkelbazillus  
zur Diagnose der Tuberkulose.  
Münch. med. Wschr. 1929: 1120 - 1123
28. Hohn, J.:  
Der Z-Eiernährboden zur Kultur des Tuberkelbazillus (Die  
Typendifferenzierung und das Wachstum von BCG auf Z-Nähr-  
böden).  
Zbl. Bakt. I. Orig. 121, 488 - 506 (1933)
29. Hohn, J.:  
Der Eiernährboden zur Kultur des Tuberkelbazillus (Amino-  
Eiernährboden).  
Zbl. Bakt. 127, 59 - 64 (1933), I. Orig.
30. Hohn, J.:  
Ein neuer Eiernährboden zur Tb.-Bazillenkultur (Substrat 4)  
und ein einfacher Verschluß für die Eiröhrchen (Kapsenberg-  
Kappe).  
Zbl. Bakt. I. Orig. 145, 145 - 156 (1940)

31. Illingworth, R. S.:  
Miliary and meningeal Tuberculosis. -- Difficulties in  
Diagnosis.  
Lancet 1956 II, 646 - 649
32. Jaccard, G.:  
Erkrankungen der Pleura. In Handbuch der Inneren Medizin,  
herausgeg. von G. v. Bergmann, W. Frey u. H. Schwegk,  
IV/4, S. 300 - 390. Berlin-Göttingen-Heidelberg:  
Springer 1956
33. Jensen, K. A.:  
Die Reinzüchtung und Typenbestimmung von Tuberkelbazillen-  
stämmen. Eine Vereinfachung der Methoden für die Praxis.  
Zbl. Bakt. I. Orig. 125, 222 - 239 (1932)
34. Jensen, K. A.:  
Essai de standardisation des méthodes de laboratoire. In  
Bilan. international de la tuberculose.  
Bull. de l'Union Intern. contre la Tuberculose 24, 81 (1954)
35. Joos, H. und W. Pulver:  
Zur Diagnose und Prognose der Meningitis tuberculosa.  
Schweiz. med. Wschr. 1960, 842 - 850
36. Kalbfleisch, H. H. und E. Kalbfleisch:  
Über Erfahrungen mit dem Tuberkelbacillenzüchtungsverfahren  
nach E. Löwenstein.  
Wien. klin. Wschr. 47, 939 - 941 (1934)
37. Kirchner, O.:  
Die Leistungsfähigkeit der Tiefenkultur des Tuberkelbazillus  
bei Verwendung besonders geeigneter flüssiger Nährböden.  
Zbl. Bakt. I. Orig. 124, 403 - 412 (1932)
38. Koch, R.:  
Die Ätiologie der Tuberkulose.  
Berl. klin. Wschr. 19, 221 - 230 (1882)
39. Kröger, E. und A. Beling:  
Tuberkelbacillennachweis durch Membranfiltration.  
Z. Hyg. 129, 32 - 41 (1949)
40. Levin, N.:  
Einige Resultate mit Hohn-Züchtung aus Pleurapunktaten.  
Beitr. Klin. Tbk. 79, 616 (1931)
41. Lorber, J.:  
Long-term follow-up of 100 children who recovered from  
tuberculous meningitis.  
Pediatrics 28, 778 - 791 (1961)

42. Lockemann, G.:  
Welche Nährstoffe sind für das Wachstum der Tuberkelbazillen unbedingt notwendig?  
Zbl. Bakt. I. Orig. 83, 420 - 425 (1919)
43. Lockemann, G.:  
Zur Frage der eiweißfreien Nährlösungen für Tuberkelbazillen.  
Zbl. Bakt. I. Orig. 142, 79 - 82 (1939)
44. Löwenstein, E.:  
Über die Leistungsfähigkeit der direkten Züchtung der Tuberkelbakterien aus dem infektiösen Material mit einem Beitrag der Geflügeltuberkulose des Menschen.  
Wien. klin. Wschr. 37, 231 - 233 (1924)
45. Löwenstein, E.:  
Beiträge zur Ätiologie der Nierentuberkulose.  
Wien. klin. Wschr. 38, 803 - 804 (1925)
46. Löwenstein, E.:  
Beitrag zur Unterscheidung von offener und geschlossener Tuberkulose.  
Wien. klin. Wschr. 40, 155 - 163 (1927)
47. Löwenstein E.:  
Die Züchtung der Tuberkelbazillen aus dem strömenden Blute.  
Zbl. Bakt. I. Orig. 120, 127 - 129 (1939)
48. Lubenau, C.:  
Der Eigelbnährboden als Ersatz des Serums zur Kultur von Diphtherie- und Tuberkelbacillen.  
Hyg. Rundschau 17, 1455 - 1463 (1907)
49. Matthies, Th.:  
Praktische Ergebnisse mit der Tuberkelbacillenzüchtung nach Hohn.  
Klin. Wschr. 351 - 353 (1928)
50. Matthies, Th.:  
Weitere Erfahrungen bei der Züchtung von Tuberkelbacillen.  
Beitr. Klin. Tbk. 73, 84 - 89 (1930)
51. Meissner, G.:  
Atypische Mykobakterien. Ihre bakteriologischen, klinischen und epidemiologischen Probleme.  
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. N. F. 20, 36 - 88 (1963)
52. Meyer, P. und S. Moeschlin:  
Klinische Erfahrungen mit parenteraler Prednisolontherapie Prednisolonacetat und -sukzinat.  
Schweiz. med. Wschr. 1959, 613 - 619

53. Meyn, A.:  
Versuche und Erfahrungen mit gebrauchsfertigen Nährböden  
in der kulturellen Tuberkulosedagnostik.  
Monatshefte prakt. Tierhk. 1952, 273 - 288
54. Moeschlin, S.:  
Folgerungen aus der Resistenzentwicklung für die Therapie  
der Meningitis tuberculosa.  
Schweiz. Z. Tbk. 10, 346 - 349 (1953)
55. Mumme, C.:  
Die sogenannte Pleuritis exsudativa idiopathica.  
Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. 64, 1 - 46 (1944)
56. Naito, S.:  
Über den kulturellen Nachweis von Tuberkelbacillen.  
II. Resultate der Untersuchungen auf Tuberkelbacillen bei  
Pleuritis exsudativa.  
J. med. Assoc. Formosa 33, dtsh. Zusammenfassung 108 - 109  
(1934)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 41, 577 (1935)
57. Naito, S.:  
Über den kulturellen Nachweis der Tuberkelbacillen.  
III. Nachtrag zu den Ergebnissen der Tuberkelbacillen-  
untersuchung bei Pleuritis exsudativa.  
J. med. Assoc. Formosa 35, 1996 - 2001 (1936), dtsh. Zu-  
sammenfassung S. 2001
58. Nedelkowitsch, J.:  
Kultureller Nachweis von Tuberkelbacillen aus dem Punktat  
bei serofibrinöser Pleuritis.  
C. r. Soc. Biol. Paris 113, 434 - 436 (1933)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 39, 597 (1933)
59. Neelsen, F.:  
Ein casuistischer Beitrag zur Lehre von der Tuberkulose.  
Zbl. med. Wiss. 21, 497 (1883)
60. Niekrasz-Sokolowska, A.:  
Über einige Verfahren zum Nachweis von Tb.-Bacillen in  
Exsudatflüssigkeiten.  
Gruźlica 8, 338 - 346 (1933)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 39, 717 (1933)
61. Nocard, E. und E. Roux:  
Sur la culture du bacille de la tuberculose.  
Ann. Inst. Past. 1887, 19 - 29  
Deutsch: Zbl. Bakt. I. Orig. 1, 404 (1887)

62. Nusser, A.:  
Über die Züchtung von Tuberkelbacillen aus Pneumothorax-  
exsudaten auf Löwenstein-Nährböden.  
Tuberkulosis 1, 169 - 171 (1933), dtsh. Zusammenfassung  
S. 195  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 39, 479 (1939)
63. Oshima, R., Suzuki R. und K. Suzuki:  
Über Züchtungen von Tuberkelbacillen aus Pleuritis- und  
Pneumothoraxexsudat.  
Beitr. Klin. Tbk. 83, 441 - 451 (1933)
64. Passini, E.:  
Kultureller Nachweis des Koch'schen Bacillus im Lumbal-  
punkate von Meningitis tuberkulosa.  
Med. Klin. 1934, 1196 - 1197
65. Pawlowski, A.:  
Ann. Inst. Past. 2, 303 (1888), zitiert nach Desbordes 1951  
(siehe Literaturangabe Nr. 11)
66. Pesch, K. L. und Siemchowitz, H.:  
Die Züchtung von Tuberkelbacillen unmittelbar aus Sputum  
nach Löwenstein/Sumiyoshi.  
Münch. med. Wschr. 1925, 1592 - 1594
67. Petragnani, G.:  
Aleune utili modificazione al mio terrano ed alla tecnica  
per l'isolamento in coltura pura dei bacilli Koch dagli  
escreati e da altri materiali tuberculari.  
Boll. Ist. sieroterap. Milan. 5, 173 (1926)  
  
Deutsch: Eine zweckmäßige Modifikation meines Nährbodens  
und meiner Technik zur Reinzüchtung der Koch'schen Bazillen  
aus Sputum und anderem tuberkulösen Material.  
Zbl. Bakt. I. Ref. 85, 540 (1927)
68. Petragnani, G.:  
Sul terrano al verde di malachite e sulla tecnica per  
l'isolamento dei bacilli tuberculari.  
Policlin. Sez. prat. 27, 1925 - 1997 (1928)  
  
Deutsch: Über einen Nährboden mit Malachitgrünzusatz und  
über eine Technik zur Reinzüchtung der Tuberkelbazillen.  
Zbl. Bakt. I Ref. 92, 117 (1929)
69. Petroff, S. A.:  
Some cultural studies on the tubercle bacillus.  
Bull. Johns Hopkins Hosp. 26, 276 - 279 (1915)

70. Pongor, F.:  
Versuch zur Züchtung des Tuberkelbacillus aus Pleuraergüssen.  
Tbk. e. KÜzd. 2, 295 - 297 (1938)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 48, 171 (1938)  
Ref. in Zbl. Tbk. 49, 349 (1938)
71. Pothmann, F. J.:  
Kulturelle Züchtung von Tuberkelbakterien auf Membran-  
filtern.  
Tuberk. Arzt 6, 542 - 546 (1952)
72. Saar, G.:  
Beitrag zur kulturellen Diagnose der Tuberkulose.  
Diss., Frankfurt 1952
73. Schiefer, W.:  
Bericht über 50 Fälle tuberkulöser Pleuritis aus den letz-  
ten 10 Jahren.  
Diss., Hamburg 1939
74. Schmidt, W.:  
Verbesserte, gebrauchsfertige Nährböden zur Züchtung von  
Tuberkelbakterien.  
Tuberk-Arzt 3, 167 - 168 (1952)
75. Sörgo, J.:  
Über eine neue Methode der Tuberkelbacillenzüchtung aus  
Punktaten.  
Beitr. Klin. Tbk. 85, 675 - 680 (1934)
76. Steward, S. M.:  
The Bacteriological Diagnosis of Tuberculous Meningitis.  
J. clin. Path. 6, 241 (1953)
77. Sula, L.:  
Die Fibrinspinnwebshäutchen-Kultur von Tuberkelbazillen  
aus Exsudaten bei sogenannten idiopathischen Pleuritiden.  
Schweiz. Z. Bakt. 10, 125 - 135 (1947)
78. Sumiyoshi, Y.:  
Beitrag zur Reinzüchtung der Tuberkelbacillen aus dem  
Sputum.  
I. Mitteilung  
Zschr. Tbk. 39, 333 - 338 (1924)
79. Sumiyoshi, Y.:  
Beitrag zur Reinzüchtung der Tuberkelbacillen aus dem  
Sputum.  
II. Mitteilung  
Zschr. Tbk. 40, 338 - 348 (1924)

80. Sund, O.:  
Der Nachweis von Tuberkelbacillen durch Züchtung.  
Norsk. Mag. Laegevidensk 91, 763 - 769 (1930) (norwegisch)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 34, 191 (1931)
81. Suter, E. und H. Bloch:  
Die Biologie des Tuberkelbakteriums. In Handbuch der Tuberkulose, herausgeg. von J. Hein, H. Kleinschmidt und E. Uhlinger  
I. S. 109 - 174. Stuttgart: Thieme 1958
82. Tison, F. und J. Audrin:  
Recherche, Isolement et Etude du Bacille tuberculeux -  
Techniques de Laboratoire.-  
Paris: Masson et Cie 1956
83. Tomita, Y.:  
Über die Kulturmethode von Tuberkelbacillen aus Pleuritis-exsudat.  
Beitr. Klin. Tbk. 92, 422 - 425 (1939)
84. Tomita, Y.:  
Über die Tuberkelbacillen in pleuritischen Exsudaten.  
Beitr. Klin. Tbk. 92, 538 - 546 (1939)
85. Trossel, I. v.:  
Erfahrungen mit der Tuberkelbazillenkultur nach Hohn.  
Beitr. Klin. Tbk. 73, 619 - 624 (1930)
86. Uyeda, S. und H. Okada:  
Zwei Kulturverfahren zur schnellen Diagnose von Tuberkelbacillen.  
II. Mitteilung: Kultivierung aus Eiter, Urin und Pleura-exsudaten.  
Acta tbc. jap. 2, 18 - 22 (1952)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 65, 25 (1954)
87. Vuceljic, B.:  
Zur Behandlung der Meningitis tuberculosa. - Die Liquor-pleozytose als Maßstab ihres Erfolges und ihrer Dauer -.  
Med. Welt 49, 2571-2576 (1961)
88. Wasiliew, A. P. und W. Johnson:  
Tween-Albumin-Petragnani-Nährböden für Tuberkelbakterien.  
Am. J. Clin. Path. 21, 1085 - 1088 (1951)  
Deutsch: Ref. in Zbl. Tbk. 61, 38 (1952)
89. Wasserman, J. and G. Svarty-Malmberg:  
Further evaluations of routine bacteriologic methods in the diagnosis of tuberculosis.  
Acta path. microbiol. scand. 48, 31 - 34 (1960)

90. Weiß, W. and H. F. Flippin:  
Prognosis of tuberculous meningitis in isoniazid era.  
Am. J. med. Sci. 242, 423 - 430 (1961)
91. Willis, H. S. and Cummings, M. M.:  
Diagnostic and experimental Methods in Tuberculosis.  
Springfield (Illinois) USA: Charles C. Thomas 1952
92. Wilson, G. S. and A. A. Miles:  
Tuberculosis. Tuberculous Meningitis. In Topley and Wilson's  
Principles of Bacteriology and Immunity, 4th ed. II.  
S. 1482 - 1551 und 1644 - 1645. London: E. Arnold 1957
93. Wissler, H.:  
Aktuelle Probleme der Kindertuberkulose.  
Stuttgart: Thieme 1958
94. Ziehl, H.:  
Zur Färbung des Tuberkelbacillus.  
Dtsch. med. Wschr. 8, 451 (1882)

## Lebenslauf

Am 29. Juni 1937 wurde ich, Wolfgang Reiche, als Sohn des Prokuristen Herbert Reiche und dessen Ehefrau Marie, geborene Reichenbach, in Heringen, Kreis Hersfeld, geboren.

Vom Herbst 1943 bis 1947 besuchte ich die Volksschule in Heringen und wechselte dann auf die Werratalsschule, Realgymnasium in Heringen, über, die ich am 7. März 1957 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Am 25. April 1957 immatrikulierte ich mich an der medizinischen Fakultät der Universität Frankfurt und legte hier am 25. Juli 1959 die ärztliche Vorprüfung ab. Mein klinisches Studium setzte ich in Frankfurt fort und habe am 6. Februar 1963 vor dem Prüfungsausschuß der medizinischen Fakultät der Universität Frankfurt das Staatsexamen bestanden.

Seit dem Sommersemester 1960 beteiligte ich mich im bakteriologischen Laboratorium der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt an den in meiner Dissertation mit dem Thema "Über den Nachweis von Tuberkelbakterien aus Liquor und Pleurapunktat durch mikroskopische und kulturelle Verfahren" beschriebenen Kulturversuchen.

Vom 1. April 1963 bis zum 31. Dezember war ich als Medizinalassistent auf der inneren Abteilung der Städtischen Krankenanstalten Koblenz tätig. Seit dem 1. Januar 1964 bin ich auf der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Evangelisches Stift Koblenz ebenfalls als Medizinalassistent beschäftigt.

Bassenheim, den 25. 5. 1964

Wolfgang Reiche

Meine akademischen Lehrer waren:

|                       |                              |
|-----------------------|------------------------------|
| Prof. D. Starck       | Anatomie                     |
| Prof. R. Ortmann      | Anatomie                     |
| Prof. K. Wezler       | Physiologie                  |
| Prof. K. Felix        | Physiologische Chemie        |
| Prof. M. Czerny       | Physik                       |
| Prof. P. Royen        | Anorganische Chemie          |
| Prof. Th. Wieland     | Organische Chemie            |
| Prof. H. Giersberg    | Zoologie                     |
| Prof. W. Hälboguth    | Botanik                      |
| Prof. W. Artelt       | Geschichte der Medizin       |
| Prof. P. Holtz        | Pharmakologie                |
| Prof. W. Rotter       | Pathologie                   |
| Prof. G. Kahlau       | Pathologie                   |
| Prof. W. Sandritter   | Pathologie                   |
| Prof. K. Herzberg     | Hygiene                      |
| Prof. B. Rajewsky     | Medizinische Strahlenkunde   |
| Prof. F. Strnad       | Medizinische Strahlenkunde   |
| Prof. W.A. Schwenzer  | Gynäkologie und Geburtshilfe |
| Prof. F. Hoff         | Innere Medizin               |
| Prof. J. Frey         | Innere Medizin               |
| Prof. P. Christ       | Innere Medizin               |
| Prof. R. Heintz       | Innere Medizin               |
| Prof. E.F. Pfeiffer   | Innere Medizin               |
| Prof. W. Amelung      | Innere Medizin               |
| Prof. W. Schrade      | Innere Medizin               |
| Prof. H. Fischer      | Klinische Chemie             |
| Prof. R. Geißendörfer | Chirurgie                    |
| Prof. E. Ungeheuer    | Chirurgie                    |
| Priv. Doz. W. Weber   | Chirurgie                    |
| Prof. E. Güntz        | Orthopädie                   |
| Prof. B. de Rudder    | Kinderheilkunde              |
| Prof. K. Weiße        | Kinderheilkunde              |
| Prof. J. Zutt         | Neurologie und Psychiatrie   |

|                      |                               |
|----------------------|-------------------------------|
| Prof. R. Thiel       | Augenheilkunde                |
| Prof. R. Mittermaier | Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde |
| Prof. K. Luff        | Gerichtsmedizin               |
| Prof. O. Grüner      | Gerichtsmedizin               |
| Prof. E. Landes      | Dermatologie                  |

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. P. Christ für die Überlassung des Themas und die Hilfen und das fördernde Interesse, das er dieser Arbeit entgegengebracht hat.

#### Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Über den Nachweis von Tuberkelbakterien aus Liquor und Pleurapunktat durch mikroskopische und kulturelle Verfahren" in der I. Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt unter der Leitung von Prof. Dr. med. P. Christ ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Bassenheim, den 25. Mai 1964

Wolfgang R e i c h e





Druck: Josef Fuchs, Köln, Breite Straße 155/57 - Telefon: 21 22 94